

**Università di Pisa
Facoltà di Medicina e Chirurgia**

Direttore: Prof. Carlo Bartolozzi



Tesi di Laurea

**CREAZIONE DI UN DATABASE RADIO-
ANATOMOPATOLOGICO DEI PAZIENTI CIRROTICI
SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ORTOTOPICO DI FEGATO:
FUNZIONALITA' E SVILUPPI FUTURI**

Relatore

Chiar.mo Prof. Carlo Bartolozzi

Candidato

Fabio Signorini

Anno Accademico 2007/2008

INDICE

Riassunto	3
Introduzione	5
1.1 Epidemiologia e fattori di rischio	5
1.2 Modelli patogenetici	6
1.3 Sorveglianza	8
1.4 Diagnosi	13
1.5 Stadiazione	15
1.6 Prognosi e storia naturale	16
1.7 Opzioni terapeutiche	17
1.8 Trapianto ortotopico di fegato	19
Scopo	25
Materiali e metodi	26
Risultati	30
Discussione	31
Tabelle	41
Bibliografia	49

RIASSUNTO DELLA TESI

Il carcinoma epatocellulare è la frequente evoluzione della cirrosi epatica. Come noto, la terapia radicale di tale neoplasia è rappresentata dal trapianto ortotopico di fegato, che permette la cura sia della patologia tumorale sia della patologia epatica di base.

Ruolo delle metodiche di imaging, ed in particolare della TC, è valutare i pazienti candidati, individuando la presenza di nodularità e determinandone la natura, al fine di selezionare i pazienti che realmente possano beneficiare della chirurgia in termini di sopravvivenza.

Scopo del nostro studio è stato valutare l'accuratezza diagnostica della TC multidetettore con tecnica quadrifasica nella detezione e caratterizzazione di noduli in pazienti cirrotici candidati a trapianto ortotopico di fegato.

Il nostro studio origina dalle osservazioni emerse dall'analisi di un database da noi formulato in cui sono stati inseriti i dati di 169 pazienti cirrotici sottoposti a trapianto di fegato tra Novembre 2004 e Dicembre 2008.

Tutti i pazienti sono stati valutati con TC multidetettore con tecnica quadrifasica prima del trapianto; in tutti i casi, l'esame TC preso in analisi era stato effettuato entro i 3 mesi precedenti al trapianto.

In ogni paziente l'esame TC è stato valutato sia al fine di individuare la presenza di lesioni, sia al fine di formulare la diagnosi di natura della lesione identificata, in base alle caratteristiche post contrastografiche.

I dati ottenuti alla valutazione TC sono stati confrontati con i reperti dell'esame istologico effettuato sui parenchimi espiantati, sui quali è stata effettuata una valutazione sia del parenchima in toto sia dei noduli evidenziati all'imaging.

La valutazione istologica dei fegati espiantati ha documentato la presenza di 89 carcinomi

epatocellulari in 25 pazienti (dimensioni medie: $20.6 \pm 12\text{mm}$, range 6-55mm) e di 37 noduli displasici in 22 pazienti (dimensioni medie $12.7 \pm 6.8\text{mm}$, range 4-30mm). Alla TC è stato posta diagnosi di carcinoma epatocellulare in 84/89 casi (sensibilità: 94.4%) e di nodularità displasiche in 27/37 casi (sensibilità: 73%).

Trentasei noduli (22.2%) evidenziati alla TC non hanno trovato riscontro anatomo-patologico: di questi, 7 erano stati classificati alla TC come carcinomi epatocellulari (19.4%), 19 come noduli displasici (52.8%); in 10 casi (27.8%) la TC non aveva posto diagnosi di natura.

In generale, nella valutazione dei pazienti, la TC ha mostrato una sensibilità ed una specificità del 94.5% (52/55) e del 93% (106/114) rispettivamente per la diagnosi di carcinoma e del 45.4% (10/22) e del 91.8% (135/147) rispettivamente per la diagnosi di nodularità displasiche.

La formulazione di un data base radio-anatomopatologico si è rivelata utile ai fini di un'analisi retrospettiva dei pazienti cirrotici candidati a trapianto, permettendo di valutare l'accuratezza e l'affidabilità della TC nella detezione e caratterizzazione nodulare. In base ai risultati ottenuti, la metodica si è rivelata più accurata nella valutazione delle nodularità neoplastiche, in accordo con i dati della letteratura.

In futuro, l'integrazione dei dati presenti nel database con quelli delle analisi clinico/strumentali negli anni successivi al trapianto, potrà contribuire ad ottenere una migliore valutazione dei fattori prognostici clinici, morfologici e anatomo-patologici che maggiormente incidono sulla sopravvivenza dei pazienti trapiantati.

INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia e fattori di rischio

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è il più frequente tumore primitivo del fegato (80-90%) e rappresenta circa il 5% di tutte le neoplasie, con un'incidenza maggiore di 500.000 nuovi casi/anno su base mondiale [1].

L'incidenza di tale neoplasia è strettamente connessa all'area geografica in esame, risultando inferiore a 5 casi/100.000 abitanti negli Stati Uniti, in Australia e nel Nord-Europa e maggiore nei paesi in via di sviluppo, come Africa e Asia, dove raggiunge valori di circa 20-28 casi/100.000 abitanti [2].

In Italia, la morbilità per HCC si attesta intorno a 10-12 nuovi casi/100.000 abitanti/anno con mortalità annua di 8 decessi/100.000 abitanti [3].

La variazione di frequenza geografica è probabilmente correlata ai molteplici fattori eziologici implicati (fattori genetici, alimentari ed infettivi). In generale, il fattore di rischio più significativo risulta essere la cirrosi epatica, in particolare se secondaria ad infezioni virali o ad abuso di alcol.

In Africa ed in Asia Meridionale l'Aflatossina B1 e l'infezione da virus HBV alla nascita o nei primi anni di vita rappresentano i principali fattori di rischio nello sviluppo di HCC. In questi casi la neoplasia si manifesta in giovane età e frequentemente su un fegato non cirrotico. Al contrario, in Giappone, Egitto ed Europa meridionale è il virus dell'epatite C (HCV) a svolgere un ruolo predominante; in questo caso l'HCC si sviluppa in età più avanzata ed in soggetti cirrotici o con fibrosi epatica in stadio avanzato.

In Europa centrale, i principali fattori di rischio sono rappresentati dall'infezione da HCV e dall'abuso di alcol.

La diversa distribuzione dei fattori di rischio ed i differenti meccanismi eziopatogenetici

sottendono la variabilità di incidenza e di presentazione clinica di tale neoplasia. A tale proposito infatti si rileva una differenza significativa nell'epoca della diagnosi tra i paesi a bassa e ad alta incidenza. Nei primi, infatti, l'HCC è individuato frequentemente ancora in fase asintomatica a causa dei routinari controlli strumentali cui vengono sottoposti i pazienti a rischio, nei secondi invece la diagnosi è spesso più tardiva, sia per l'assenza di controlli regolari sia per la precocità dei fattori di rischio, con conseguente riscontro di HCC infiltrante o in fase avanzata.

1.2 Modelli patogenetici

Molteplici sono le possibili cause di epatopatia cronica e di successivo sviluppo di epatocarcinoma: sebbene le infezioni da HBV e HCV rappresentino le cause più comuni, altre possibili cause sono rappresentate dall'alcolismo cronico, da malattie ereditarie o autoimmuni (emocromatosi, cirrosi biliare primitiva, cirrosi sclerosante, steatoepatite non alcolica) [4].

Come accade in altri tipi di neoplasie, il modello carcinogenetico dell'HCC si propone come un processo multifasico, che comprende numerose e addizionali mutazioni genetiche; in base alla epatopatia di base, il processo carcinogenetico può svilupparsi per via diretta o indiretta (o entrambe) [5].

Nel caso di infezione sostenuta da virus B, il meccanismo patogenetico si estrinseca sia per via diretta sia per via indiretta.

Una considerevole percentuale (circa il 20%) di HCC in individui affetti da virus B si sviluppa infatti su parenchima sano[6]: tale fenomeno è dovuto alla diretta azione oncogena del DNA del virus il quale, fin dalle fasi più precoci di malattia, si integra nel patrimonio genetico della cellula ospite, regolando il meccanismo di controllo della mitosi cellulare. Ulteriori fattori di carcinogenesi diretta da virus B sono inoltre rappresentati da attivazione di proto-oncogeni, trans-attivazione di geni cellulari, instabilità cromosomica del DNA

epatocitario[7-8].

La persistente attività infiammatoria dovuta alla necrosi epatocitaria da insulto cronico rappresenta invece il modello di carcinogenesi indiretta [9-10].

Sebbene anche in individui affetti da HBV tale modello possa essere applicato, esso rappresenta il principale meccanismo patogenetico nei pazienti affetti da virus C o in pazienti con epatopatie croniche di altra natura (alcolismo, emocromatosi, etc.).

Secondo tale teoria, la continua necrosi epatocitaria associata alla concomitante alterazione dello stroma comporta il rimodellamento della struttura parenchimale, determinando lo sviluppo di fibrosi e, successivamente, di cirrosi [11-12].

Dalla cirrosi all'epatocarcinoma

Nell'ambito del parenchima epatico cirrotico, coesistono nodularità con caratteristiche istologiche differenti: noduli rigenerativi, noduli displasici e noduli neoplastici.

I noduli rigenerativi rappresentano il risultato della riorganizzazione parenchimale in seguito a stimolo cronico. Tali nodularità mostrano dimensioni generalmente inferiori a 3cm, anche se raramente possono raggiungere dimensioni maggiori (circa 5cm-noduli di macrorigenerazione).

L'apporto vascolare di tali noduli è sovrapponibile a quello del normale parenchima epatico, con una predominante irrorazione da parte dei rami portalì; inoltre le caratteristiche attività metaboliche cellulari, ed in particolare la funzione di emuntorio biliare, sono perfettamente conservate [13-14] .

Le nodularità displasiche sono presenti in circa il 15%–25% dei fegati cirrotici.

Da un punto di vista anatomo-patologico, tali nodularità possono essere distinte in lesioni displasiche di basso ed alto grado, che presentano rispettivamente minima o moderata atipia cellulare [15-16] Lesioni displasiche di alto grado sono universalmente considerati come

forme pre-neoplastiche, nelle quali il successivo sviluppo di HCC rappresenta la naturale evoluzione nell'arco temporale di alcuni mesi [17].

Spesso, tali noduli, le cui dimensioni variano tra 5mm e 20mm, mostrano un alto contenuto di alcuni metaboliti, come glicogeno, grasso o ferro; la funzionalità del polo biliare può risultare alterata per colestasi [18]. La vascolarizzazione è ancora caratterizzata da una maggiore componente ad origine dalla vena porta, ma è possibile documentare nodularità displasiche con una maggiore componente arteriosa.

Secondo autori Giapponesi, alcune forme di displasia di alto grado possono essere considerate già lesioni maligne ed entrano in diagnosi differenziale con la forma "early" dell'HCC, caratterizzata da dimensioni maggiori o uguali a 2cm e tipico apporto vascolare prevalentemente arterioso, ma differenziate dalle lesioni displasiche per la presenza di wash-out [19,21].

La maggiore componente arteriosa nel rifornimento vascolare dell'HCC si spiega alla luce della progressiva capillarizzazione sinusoidale, tipica del fegato cirrotico, e dalla neoangiogenesi stimolata dalla neoplasia stessa; ulteriore peculiarità dei noduli di carcinoma è rappresentata da efficienti shunt-arterovenosi, responsabili del precoce e marcato wash-out delle lesioni [20]. Inoltre, peculiari caratteristiche istologiche dell'HCC sono rappresentate dalla presenza di capsula, di aree di degenerazione intranodulare (necrosi, emorragia perlopiù nelle lesioni di grandi dimensioni) e dalla completa perdita della funzionalità metabolica cellulare.

1.3 Sorveglianza

Nel corso degli ultimi decenni, la sorveglianza dei pazienti cirrotici nei paesi Occidentali ha subito un progressivo incremento, permettendo di migliorare la sopravvivenza grazie alla diagnosi precoce di malattia.

L'epatocarcinoma infatti, differentemente da altre neoplasie, presenta tutte le caratteristiche che giustificano l'impegno in un programma di sorveglianza e pertanto, lo screening dell'HCC è diventato un aspetto condiviso nella gestione dei pazienti con malattie epatiche in stadio avanzato e nei pazienti affetti da virus B [23].

Attualmente, lo screening dei pazienti cirrotici prevede il dosaggio dell'a-fetoproteina sierica (AFP) e l'esame ecografico [22].

AFP

Tale marcatore rappresenta il più utilizzato fin dai primi studi condotti sulla sorveglianza dell'epatocarcinoma, sebbene esso non sia specifico per l'HCC e possa aumentare anche in casi di epatopatia attiva. Individui con infezione virale, in assenza di epatocarcinoma, possono presentare infatti livelli di AFP elevati in modo transitorio, persistente o intermittente. Tali aumenti sono da attribuire ad un'esacerbazione dell'epatite, in maniera più certa quando si accompagnano ad un aumento concomitante dei livelli di transaminasi, indicativo di infezione attiva o di sieroconversione.

Diventa difficoltoso porre diagnosi differenziale tra infezione virale ed HCC nel caso in cui, all'aumento dell'AFP, non sia correlato un aumento delle transaminasi o quando i valori di alanina transaminasi (ALT) risultino normali. Tuttavia i livelli di AFP, in presenza di epatocarcinoma, tendono ad aumentare notevolmente ed il range di valori tende a superare quello osservato in assenza di neoplasia. Non sono ancora state riportate linee guida che

indichino i casi in cui un aumento del livello di AFP associati ad un normale quadro ecografico, necessitano di ulteriori indagini per una diagnosi di esclusione di HCC.

In alcuni studi condotti al fine di valutare il dosaggio dell'AFP come possibile parametro di screening per la diagnosi di HCC, sono state riportati valori discordanti, ottenendo una sensibilità dal 39% al 64%, una specificità dal 76% al 91% ed un valore predittivo positivo dal 9% al 32% rispettivamente [23,25].

Ulteriori indici sierologici di neoplasia sono

- α 2-macroglobulina
- Apolipoproteina a1
- Aptoglobina
- Bilirubina
- Gamma-GT
- AST/ALT

Come risulta chiaro, comunque, data la scarsa predittività di tali test sierologici, per ottimizzare lo screening dei pazienti cirrotici, occorrono ulteriori indagini capaci di fornire una maggiore accuratezza diagnostica, come riportato nelle più recenti Linee guida diagnostiche[21] dato l'alto rischio di sviluppo di carcinoma (dal 2 a 8%/aa).

Ecografia

L'esame ecografico rappresenta la metodica di imaging comunemente applicata per lo screening dei pazienti cirrotici.

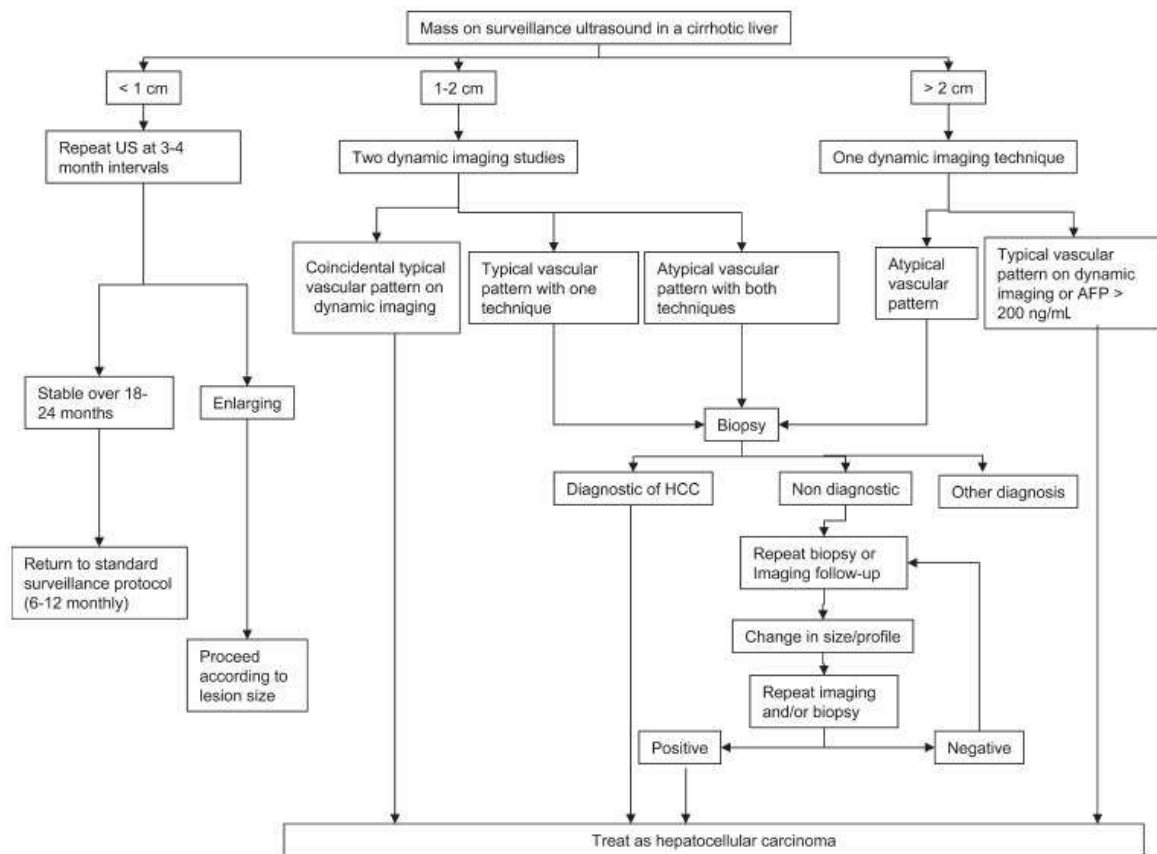
Numerosi studi sono stati condotti al fine di valutare l'attendibilità diagnostica della tecnica in tali pazienti, riportando sensibilità, specificità e valore predittivo positivo del 71%-78%, 93% e 14%-73% rispettivamente [23-25].

Vari studi clinici sono stati inoltre condotti al fine di individuare la popolazione target della sorveglianza. Velazques et al [26], in uno studio condotto su 463 soggetti cirrotici, monitorati per una media di 38 mesi, hanno identificato quali fattori di rischio per lo sviluppo di HCC il sesso maschile, l'età superiore a 55 anni, la positività per HCV e l'alterazione degli indici di funzionalità epatica.

Nei diversi studi, gli intervalli di sorveglianza variano da 3 mesi ad 1 anno, ma, in base ai dati di accrescimento tumorale, sembra adeguato un intervallo di 6 mesi, considerando che il tempo in cui una neoplasia impiega a divenire evidenziabile strumentalmente (diametro di almeno 2 cm) sia compreso tra i 4 e i 12 mesi [27], con un tempo medio di raddoppiamento della lesione di 117 giorni [28].

In base a quanto consigliato nelle Linee Guida Diagnostiche Europee, l'utilizzo associato di ecografia e dosaggio di AFP da eseguire ogni 6-12 mesi risulta essere il miglior approccio nello screening dei pazienti cirrotici [29].

In presenza di un nodulo individuato all'ecografia, i passi successivi dipendono strettamente dalle dimensioni del nodulo, secondo il seguente algoritmo:



-*Noduli <1cm*: studi patologici hanno dimostrato come oltre la metà dei noduli sospetti con diametro inferiore a 1 cm non siano in realtà HCC. Inoltre, l'identificazione di piccoli spots ipervascolari alle indagini di Risonanza Magnetica (RM) o Tomografia Computerizzata (TC) possono non essere indicativi di nodulo neoplastico. Tuttavia, questi piccoli noduli nel tempo possono diventare maligni ed aumentare di dimensioni. Pertanto, i noduli subcentimetrici devono essere rivalutati ecograficamente ad intervalli di 3-4 mesi, per almeno due anni: se in tale arco di tempo non mostrano cambiamenti dimensionali, il paziente rientrerà nel regolare programma di sorveglianza.

-*Noduli 1-2 cm*: le attuali raccomandazioni prevedono l'impiego di due metodiche di Imaging con studio dinamico (TC e RM e US con m.d.c), per valutare la vascolarizzazione del nodulo.

In presenza di un pattern vascolare tipico (ipervascolarizzazione arteriosa con wash-out in fase porto-venosa), viene posta la diagnosi di HCC. La biopsia, in passato considerata come un fondamentale step diagnostico, deve invece essere eseguita in presenza di un pattern vascolare atipico (ad es. nodulo non captante il mezzo di contrasto in fase arteriosa) o in caso di discordanza fra le due metodiche di imaging applicate. Nel caso in cui la biopsia risulti negativa, il paziente deve continuare ad eseguire uno stretto follow-up strumentale (ogni 3-6 mesi) con l'utilizzo di mezzo di contrasto (TC o RM) fino a che la lesione non scompaia o non mostri aumento dimensionale o non presenti caratteristiche post contrastografiche diagnostiche per HCC.

-Nodulo >2 cm: in questo caso è sufficiente un'unica metodica di imaging (TC o RM) per fornire una diagnosi adeguata in presenza del tipico pattern contrastografico. Se tuttavia tale pattern non viene identificato ed il nodulo risulta atipico, con valori di AFP <200 ng/mL, è necessario eseguire la biopsia.

1.4 Diagnosi

Clinicamente l'HCC ha un esordio sfumato, a causa della sottostante cirrosi, tanto che la neoplasia decorre silente nei primi stadi, rendendo difficile una diagnosi precoce. I sintomi iniziali sono rappresentati da dolore sordo, profondo ed ingravescente in ipocondrio destro ed in epigastrio, sensazione di distensione addominale o sintomi aspecifici quali febbre, malessere generale, anoressia, calo ponderale.

In Occidente, l'HCC viene generalmente diagnosticato nel corso dei controlli di screening su popolazione cirrotica grazie alle tecniche di Imaging [30].

Indipendentemente dalla tecnica utilizzata per la valutazione del paziente, la diagnosi di HCC si basa sull'identificazione di focalità intraparenchimale epatica che mostri specifiche

caratteristiche sia in condizioni basali sia dopo somministrazione di mezzo di contrasto.

In particolare, il dato diagnostico fondamentale risulta essere il comportamento post contrastografico della lesione: l'enhancement precoce in fase arteriosa ed il successivo wash-out nelle fasi porto-venosa e/o tardiva sono infatti considerati i punti cardine nella diagnosi di epatocarcinoma.

Tale comportamento è da riferirsi alla maggiore vascolarizzazione arteriosa del fegato cirrotico e ancor più dei foci neoplastici rispetto al parenchima sano, prevalentemente irrorato dalle diramazioni della vena porta.

Come riportato in numerosi studi, l'identificazione del tipico pattern contrastografico permette di fare diagnosi di HCC con un valore predittivo positivo pari a circa il 90-100%, sostanzialmente equiparabile per le tre metodiche diagnostiche comunemente utilizzate (Ecografia, Tomografia Computerizzata-TC e Risonanza Magnetica-RM) [31,33], grazie al notevole sviluppo tecnologico degli ultimi anni, con la validazione dell'ecocontrastografia, in particolare nei pazienti candidati al trapianto.

L'introduzione della tecnica multidetettore ha infatti permesso l'applicazione routinaria di protocolli di studio caratterizzati da brevi tempi di acquisizione con conseguente ottimizzazione sia della risoluzione temporale sia della risoluzione spaziale.

Tali miglioramenti hanno condotto, come riportato in letteratura [34-35] ad un sensibile incremento delle possibilità diagnostiche della metodica, soprattutto nei casi di lesioni di piccole dimensioni [36-37] 68%, e 71% [38].

1.5 Sistemi stadiativi

La stadiazione rappresenta un momento cruciale nella storia di un paziente affetto da HCC. Infatti, i pazienti con neoplasia vengono suddivisi in gruppi con differenti prospettive terapeutiche in base alle caratteristiche della neoplasia. Come riportato in letteratura, infatti, lo staging della malattia è strettamente correlato con l'aspettativa di sopravvivenza.

Molteplici sono i sistemi stadiativi proposti nel corso degli anni al fine di valutare contemporaneamente le caratteristiche della neoplasia e della epatopatia di base (tabella 1).

A differenza della maggiore parte delle neoplasie, per le quali i sistemi di stadiazione sono ben codificati ed universalmente accettati, nell'HCC i sistemi proposti non sono condivisi da tutti. Uno dei motivi che rende difficoltosa la stadiazione dell'HCC è legata al fatto che nella quasi totalità dei casi questa neoplasia insorge in pazienti affetti da cirrosi epatica, la cui severità spesso risulta essere l'elemento condizionante le eventuali scelte terapeutiche e quindi la prognosi.

A fianco della nota ed ancora applicata classificazione di *Child-Pugh* (Tabella 2) che valuta gravità e prognosi della epatopatia di base, è stata infatti proposta recentemente la classificazione BLCL (Barcelona Clinic Liver Cancer), che attualmente rappresenta il sistema stadiativo più completo nei pazienti con epatopatia cronica che abbiano sviluppato neoplasia [2]. Questa classificazione si basa sulla sintesi dei risultati di numerosi studi effettuati su gruppi di pazienti omogenei per caratteristiche tumorali [39] e, sebbene suscettibile di miglioramenti, rappresenta un valido strumento per indirizzare il paziente all'opzione terapeutica più appropriata. Essa prende in esame variabili correlate allo stadio tumorale, alla funzionalità epatica ed alla sintomatologia legata alla malattia e delinea quattro stadi (Tabella 3), cui vengono affiancati protocolli terapeutici diversificati [29].

In particolare, tale classificazione si è rivelata particolarmente efficace nella selezione dei pazienti con HCC in stadio precoce (stadio A) i quali, come emerso da molteplici studi condotti su popolazioni omogenee [40] possono beneficiare di trattamenti curativi, quali la resezione chirurgica, il trapianto epatico o le terapie ablativo locali, con un range di sopravvivenza a 5 anni dal 50 al 75% (raggiungendo il 100% nel “very early” HCC) [41].

1.6 Prognosi e storia naturale

Attualmente, in Occidente, circa il 30-40% dei pazienti con HCC può beneficiare di trattamenti curativi.

La prognosi della malattia risulta comunque strettamente correlata con il grado di malattia al momento della diagnosi, che fortemente influenza la scelta dell’approccio terapeutico.

HCC in stadio precoce

La storia naturale dell’HCC in stadio precoce è sconosciuta poiché quasi tutti i soggetti in questa fase vengono trattati [42].

La prognosi, nei pazienti in stadio precoce di malattia, è legata a diverse variabili; le principali sono rappresentate dallo stato del tumore, dalla funzionalità epatica ed dal tipo di trattamento applicato.

Per stato del tumore, si definisce la dimensione del nodulo ed il numero di noduli presenti; a parità di stato tumorale, la funzionalità epatica ricopre un ruolo fondamentale nella scelta terapeutica.

Come riportato da Mazzaferro et al [40], attualmente sono considerati pazienti con *HCC precoce* quei pazienti che presentino noduli multipli, in numero massimo di 3, con diametro ciascuno inferiore a 3 cm o un singolo HCC con diametro massimo inferiore a 5cm.

Tuttavia, dati clinici e patologici contestano questa definizione, in quanto la risposta al

trattamento e la sopravvivenza in questo gruppo di pazienti sono risultate estremamente variabili: ad esempio, sia tassi di risposta completa (RC) sia i tassi di sopravvivenza dopo terapie ablative percutanee variano in rapporto alla dimensione del nodulo (RC: 90%-100% nei tumori di 2 cm, 50% nei tumori di 5 cm) [43].

HCC in stadio intermedio ed avanzato

Nella maggior parte dei pazienti l'HCC viene diagnosticato negli stadi avanzati precludendo così il ricorso a terapie radicali. Il decorso naturale ed i fattori prognostici che definiscono questi stadi sono oggi abbastanza noti in confronto ai decenni passati quando i pazienti avevano una prognosi di circa 1 anno dalla diagnosi di HCC.

Tali pazienti possono beneficiare di una varietà di trattamenti non strettamente curativi, ma che permettono di aumentare sensibilmente la sopravvivenza rispetto al decorso naturale della malattia e che sono scelti in base alla eterogeneità della popolazione con HCC non candidata alla chirurgia, generalmente suddivisa in sottocategorie [44].

In tali pazienti, in base ai numerosi studi condotti, i fattori prognostici indipendenti sono risultati la presenza di sintomi correlati al carcinoma (test di performance status 1-2) e la presenza di invasione vascolare o disseminazione extraepatica [45]. La sopravvivenza dei pazienti in stadio intermedio infatti (pazienti asintomatici, pattern non invasivo) ad 1, 2 e 3 anni è stata dell'80%, 65% e del 50%, mentre quella dei pazienti con malattia avanzata (sintomatici, con pattern invasivo o entrambi) è stata del 29%, 16% e dell'8% [45].

HCC in stadio terminale

Un'alta percentuale di pazienti è ancora identificata con sintomi correlati al carcinoma in fase terminale, in particolare nei paesi asiatici ed africani.

La loro prognosi è infausta, con un'aspettativa di vita inferiore ai 6 mesi(in media 4 mesi) e

nessun beneficio dal trattamento. A tali pazienti sono riservate cure palliative o, più recentemente, trattamenti mediante farmaci anti-angiogenetici, che solo raramente determinano un aumento della sopravvivenza rispetto alla storia naturale della neoplasia [46].

1.7 Opzioni terapeutiche

Attualmente, la scelta della strategia terapeutica da adottare nel paziente con HCC si basa prevalentemente sulle linee guida EASL [2] e sulla stadiazione BCLC [39].

Trattamenti curativi

Al momento della diagnosi, circa il 30-40% dei pazienti con HCC nel mondo occidentale possono beneficiare di trattamenti curativi [44]; in Giappone tale percentuale raggiunge il 60-90% [47] grazie alla diffusione dei programmi di sorveglianza e ad una vasta applicazione dei trattamenti. Poiché, per motivi etici, non è possibile effettuare uno studio che ponga a confronto i principali trattamenti curativi, nessuna solida evidenza stabilisce quale sia il trattamento ottimale per i pazienti in stadio precoce di malattia. Sono attualmente a disposizione studi di coorte non randomizzati, che riportano tassi di sopravvivenza a 5 anni del 60-70%, in pazienti accuratamente selezionati, con risultati sostanzialmente sovrapponibili per la resezione epatica, il trapianto ortotopico di fegato ed i trattamenti ablativi percutanei (termoablazione a radiofrequenza, alcolizzazione, laser-terapia) [48-49].

La selezione del paziente, in base alle caratteristiche della neoplasia e al suo Performance Status, rimane il fattore critico per ottenere un buon risultato clinico a lungo termine intermini di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da malattia.

Resezione.

La resezione epatica rappresenta il trattamento di scelta in pazienti non cirrotici con HCC, (circa il 5% dei pazienti con HCC nel mondo Occidentale) [44]. Tale approccio invasivo ha mostrato ottimi risultati anche in pazienti cirrotici con funzionalità epatica ben conservata e con nodulo singolo. Nei pazienti cirrotici, la selezione del candidato deve essere estremamente accurata, al fine di evitare complicanze correlate al trattamento, soprattutto relative all'insufficienza epatica. Attualmente, in Europa, parametri attendibili per la valutazione della riserva di funzionalità epatica (e quindi, indirettamente della prognosi della resezione) sono rappresentati dai valori di pressione portale (misurata con cateterismo delle vene epatiche) e di bilirubina [50-51]. In base ai risultati ottenuti nell'analisi di tali parametri, è stata pertanto identificata la cosiddetta classe iper-A di Child-Pugh, ovvero pazienti con neoplasia asintomatica, con valori normali di bilirubina, senza segni di ipertensione portale o di ritenzione idrica che richieda terapia diuretica. Secondo tali criteri, circa il 5-10% dei pazienti con HCC può beneficiare della resezione epatica, con una mortalità operatoria inferiore all'13%, necessità di trasfusioni ematiche inferiori al 10% dei casi e tassi di sopravvivenza a 5 anni del 70%.

La principale complicanza nel follow-up post-resezione è la recidiva tumorale, che avviene in circa il 70% dei casi a 5 anni: l'invasione microvascolare, la scarsa differenziazione istologica e la presenza di lesioni satelliti della neoplasia primitiva possono predire la probabilità di recidiva.

1.8 Trapianto ortotopico di fegato

L'HCC rappresenta l'unico tumore solido in cui il trapianto svolge un ruolo rilevante, permettendo la guarigione.

Tale approccio terapeutico offre infatti il vantaggio di rimuovere sia la neoplasia sia l'epatopatia di base.

La ragione di limitato ricorso al trapianto e la rigida selezione dei pazienti candidati si spiega alla luce della scarsità di donatori.

Negli anni passati, i larghi criteri di selezione applicati hanno condotto a modesti risultati, per le frequenti recidive (32-54%), con sopravvivenza a 5 anni inferiore al 40% [52]; da questa esperienza sono stati tuttavia ricavati i dati utili per identificare i migliori criteri di selezione al fine di trapiantare solo i pazienti che realmente possono beneficiarne, con significativo incremento della sopravvivenza. Tali criteri, sebbene ancora oggi in discussione, sono rappresentati dalla presenza di un unico nodulo inferiore ai 5cm o di meno di 3 noduli tumorali con diametro inferiore ai 3cm ciascuno (cosiddetti criteri di Milano) [53]: la loro adozione si associa ad una sopravvivenza a 5 anni del 70% con tassi di recidiva inferiori al 15%.

Tuttavia, molti Autori [54-55] hanno proposto di ampliare i criteri per i pazienti con HCC non in stadio precoce, con la possibilità pertanto di aumentarne la sopravvivenza, includendo fra i possibili nuovi criteri di selezione la presenza di tumore singolo inferiore ai 7 cm o di 3 noduli inferiori ai 5 cm, di 5 noduli inferiori ai 3 cm ed infine dell'evidenza di regressione tumorale dopo trattamento loco-regionale [56].

I criteri proposti da University of California, San Francisco (UCSF), (singolo nodulo >6,5 con dimensione massima inferiore a 6,5cm o 3 o più tumori, il maggiore dei quali con 4,5 cm di dimensione massima o con somma dei diametri totali dei noduli non superiore a 8 cm)

rappresentano i migliori traguardi raggiunti dagli studi sulla possibile espansione dei criteri di Milano anche se, come riportato in un recente studio multicentrico condotto in Francia, l'applicazione comparata dei criteri UCSF con quelli di Milano in pazienti pre-trapianto, ha mostrato un tasso di sopravvivenza ridotto (circa del 50%) [57].

Il problema più rilevante nei pazienti con HCC candidati al trapianto è quello del tempo in lista di attesa, che spesso supera i 12 mesi, con conseguente alto rischio di esclusione (drop-out) dalla lista per progressione, che si verifica in circa il 20-50% dei casi.

Recentemente, la United Network of Organ Sharing ha adottato un modello per le malattie epatiche in stadio terminale al fine di dare un ordine di priorità alla lista d'attesa (elaborando il cosiddetto punteggio MELD, Model for Endstage Liver Disease). Tale modello fornisce un punteggio composito che oscilla tra 6 e 40 punti (attribuendo 40 punti ai pazienti più gravi), tenendo conto dei valori di bilirubinemia, INR e creatinemia. Punti aggiuntivi (24-29 punti) sono inoltre assegnati ai pazienti neoplastici in base a numero e dimensioni dei noduli (24 punti per nodulo singolo inferiore a 2 cm, 29 punti in caso di nodulo singolo di 2-5cm o fino a 3 noduli inferiori a 3 cm) [49], in modo da dare priorità in lista di attesa a pazienti con HCC e ridurre il rischio di drop-out.

Negli ultimi anni, numerose strategie terapeutiche sono state elaborate al fine di ridurre il rischio del drop out e, recentemente, si è tentato di praticare un "down-staging" dei pazienti in classe Child A, esclusi per progressione tumorale, adottando trattamenti adiuvanti ed in particolare la chemioembolizzazione intra-arteriosa. Tuttavia la reale efficacia di tali terapie in fase pre-trapianto è tuttora tema di dibattito, data la disomogeneità dei dati ottenuti dai vari studi condotti [59-60].

Trattamenti percutanei.

Nell'ambito dei trattamenti curativi dedicati dell'HCC, le tecniche di approccio percutaneo rappresentano un importante progresso compiuto dalla radiologia interventistica, rappresentando un valido approccio nei pazienti non candidati al trapianto.

Tra le molteplici tecniche applicate, attualmentei due approcci più utilizzati risultano essere l'alcoolizzazione percutanea (percutaneous ethanol injection, PEI) la *termoablazione a RadioFrequenza (RF)* [61].

La PEI consiste nell'iniezione intratumorale di alcool etilico, in grado di produrre necrosi coagulativa, come conseguenza della disidratazione cellulare, della denaturazione proteica e dell'occlusione chimica dei piccoli vasi tumorali. Generalmente eseguita sotto guida ecografia, ha mostrato nel corso degli anni dagli albori della sua introduzione non solo una ottima tollerabilità, ma soprattutto risultati soddisfacenti in termini di efficacia antitumorale in particolare in noduli singoli e di piccole dimensioni [62], con tassi di sopravvivenza a 3-5 anni del 47%79% per tumori inferiori ai 5cm di diametro [63].

Sebbene tale approccio abbia fornito dati consistenti circa la sua reale efficacia, in questi ultimi anni si è andato sempre più radicando il ruolo della RF, che rappresenta attualmente l'approccio non chirurgico più utilizzato nella terapia dell'HCC [61]. Tale metodica consiste nel determinare un danno termico attraverso la deposizione di energia elettromagnetica, raggiungendo temperature di circa 100°.

Uno dei vantaggi di tale metodica rispetto alla PEI è rappresentato dalla possibilità di ottenere un margine di sicurezza variabile (almeno 1cm) attorno alla lesione principale, permettendo di ablare anche lesioni satelliti micro-macroscopiche perilesionali.

La RF si è dimostrata una tecnologia efficace, con tassi di risposta superiori alla PEI, specialmente nei casi di lesioni di dimensioni maggiori di 3cm [61, 64].

Tuttavia anche con questo trattamento la recidiva tumorale è elevata, ma comunque sovrapponibile a quella ottenibile dopo resezione chirurgica (50% a 3 anni e maggiore del 70% a 5 anni).

Trattamenti dell'HCC intermedio-avanzato

Nonostante la diffusa applicazione di tecniche di diagnosi precoce, ancora oggi circa la metà dei pazienti affetti giunge all'osservazione con malattia in stadio intermedio-avanzato, nel quale non sono più indicati i trattamenti curativi.

Pur essendo pazienti non ancora in stadio terminale, il trattamento ottimale rappresenta ancora oggi tema di ampio dibattito, all'interno di uno scenario rappresentato da molteplici alternative terapeutiche sistemiche o loco-regionali, che hanno lo scopo di indurre la necrosi tumorale, rallentando così la progressione della malattia e possibilmente migliorando la sopravvivenza.

In questo contesto, l'embolizzazione selettiva intrarteriosa con (TACE, Transcatheter hepatic Artery ChemoEmbolization) o senza (TAE) iniezione di chemioterapici rappresenta un possibile approccio terapeutico, per il quale è stata dimostrata la possibilità di ottenere una risposta oggettiva tumorale del 16-60% [65], che si traduce in un aumento della sopravvivenza del 10-50% [66].

Il razionale di tale metodica si basa sulla caratteristica peculiare del nodulo tumorale di HCC di essere irrorato perlopiù da rami dell'arteria epatica, a differenza del circostante parenchima epatico, che riceve oltre il 70% dell'apporto vascolare dai rami portalì. È pertanto possibile aggredire selettivamente la neoplasia attraverso l'approccio arterioso risparmiando il restante parenchima epatico e riducendo pertanto gli effetti collaterali sistemici e locali. Il blocco del circolo arterioso mediante embolizzazione favorisce il ristagno del chemioterapico nel tumore, rallentandone il wash-out, e provocando un'ischemia improvvisa intralesionale, che

favorisce la necrosi e nel contempo incrementa l'effetto citotossico dell'agente antitumorale per effetto ipossico.

L'efficacia clinica, in termini di incremento della sopravvivenza, della TACE in pazienti selezionati, è stata dimostrata da studi clinici prospettici randomizzati che hanno riportato tassi di sopravvivenza a 1 e 2 anni del 82% e 63%, rispettivamente, significativamente superiori rispetto a pazienti trattati con la sola terapia di supporto (63% e 27%) o anche con la sola TAE (75% e 50%) [65].

La TACE è quindi in grado di aumentare la sopravvivenza di pazienti con HCC non resecabile allo stadio intermedio-avanzato ed è efficace nel 35% dei pazienti [1]; tale approccio risulta pertanto indicato, come riportato nelle recenti linee guida AASLD [29], come trattamento di prima scelta in pazienti non chirurgici in assenza di invasione vascolare o diffusione extraepatica.

Negli ultimi anni infine, la TACE è stata proposta quale approccio in grado di controllare la crescita e la progressione tumorale dei pazienti candidati a trapianto ortotopico di fegato, con una riduzione del "drop-out" a 6 mesi dal 30% al 15% [67,70] e portando al trapianto pazienti fuori dai criteri di Milano ("downstaging").

Alcuni studi iniziali, peraltro riguardanti casistiche limitate e non randomizzate, hanno dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia a lungo termine del downstaging pre-trapianto indotto dalla TACE, con risultati paragonabili a quelli che si ottengono in pazienti trapiantati entro i criteri di Milano classici [71], in particolare quando la valutazione anatomico-patologica su fegato espantato dimostra una necrosi completa dei noduli tumorali [72-73]

SCOPO DELLA TESI

Scopo della tesi è stato valutare:

- la sensibilità diagnostica della TC multidetettore nella detezione di nodularità nell'ambito di parenchimi epatici cirrotici in pazienti candidati al trapianto ortotopico di fegato
- la specificità della metodica nella diagnosi differenziale tra noduli neoplastici e displasici.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra Novembre 2004 e Dicembre 2008 sono stati valutati presso il nostro istituto 169 pazienti (43 donne, 126 uomini, età media 55,4aa range 35-70aa) candidati a trapianto ortotopico di fegato.

Ottantaquattro pazienti erano affetti da virus C, 8 da virus B, 18 da coinfezione B-D, 3 coinfezione B-C ed 1 da infezione B-D-C. Venti pazienti presentavano cirrosi esotossica da abuso alcolico, 14 cirrosi da abuso alcolico ed infezione virale, 12 pazienti presentavano cirrosi da cause differenti.

Per ogni paziente è stata presa in esame l'ultima valutazione TC effettuata prima del trapianto; il range temporale tra esame TC-OLT è stato di 3,7 mesi.

Pur trattandosi di uno studio prospettico, non è stato richiesto alcun particolare consenso in quanto la valutazione TC dei pazienti candidati a OLT è prevista nel routinario management pre-operatorio.

Creazione database

I dati di tutti i pazienti valutati sono stati inseriti in un database da noi formulato.

Tale database è stato strutturato in tre sezioni complementari, comprendenti:

- Dati demografici ed epidemiologici dei pazienti
- Risultati della valutazione Imaging
- Analisi istologica su parenchimi espianati.

Per quanto riguarda i dati demografici (Tabella 4), sono stati inclusi i seguenti parametri:

- Sesso
- Causa dell'epatopatia
- Età al momento del trapianto
- Intervallo TC-OLT
- Data del trapianto

Come riportato, al fine di rendere omogenea la nostra casistica, sono stati inseriti nel database solo i pazienti che avevano effettuato valutazione TC pre-OLT entro 4 mesi dalla data del trapianto.

La sezione relativa all'Imaging è stata compilata inserendo nel database i risultati della valutazione TC; in particolare, per ogni paziente i parametri estrapolati dai referti TC sono stati:

- Sede nodulo
- Dimensione del nodulo (mm)
- Diagnosi di natura

I risultati dell'analisi istopatologica sono stati utilizzati per compilare la terza ed ultima sezione del nostro database; in tutti i casi, l'analisi di tutti i parenchimi espianati è stata condotta dalla stessa équipe di Anatomico-Patologi.

I parametri considerati al fine di compilare la sezione relativa all'anatomia patologica sono stati gli stessi rispetto a quelli dell'analisi Imaging:

- Sede nodulo

- Dimensione (mm)
- Diagnosi di natura

così da facilitare la successiva elaborazione dei dati (Tabella 5).

Protocollo MDCT

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione mediante esame TC multidetettore (Light Speed Plus o Light Speed VCT, GE Milwaukee, U.S.A), con tecnica di acquisizione quadrifasica, includendo scansioni pre e post-contrastografiche, dopo somministrazione endovenosa di 120 mL di mezzo di contrasto iodato non-ionico ad alta concentrazione, con velocità di flusso di 4mL/sec.

Le scansioni post-contrastografiche sono state ottenute in fase arteriosa precoce, arteriosa, porto-venosa e tardiva. Al fine di ottimizzare l'acquisizione in base al tempo di circolo di ciascun paziente, è stata applicata la tecnica del picco di enhancement aortico, fissato ad un valore soglia di 150HU; la fase arteriosa precoce è stata acquisita con un ritardo di 5 sec dopo il picco di concentrazione in aorta (Figura 1). Le fasi arteriosa propria, venosa e tardiva sono state acquisite con ritardo di 33 sec, 70 sec e 180 sec rispetto al tempo di picco. Spessore di strato ed intervallo di ricostruzione, variabili in base alla fase di acquisizione post-contrastografica, sono riportati nella Tabella 6.

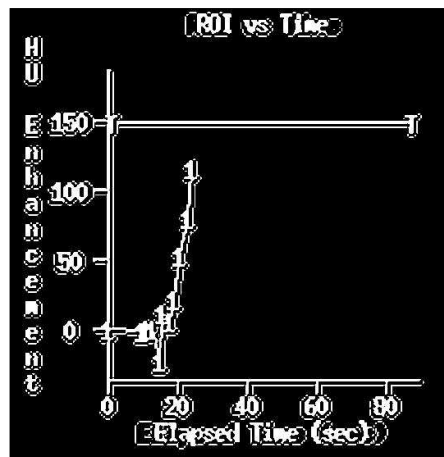
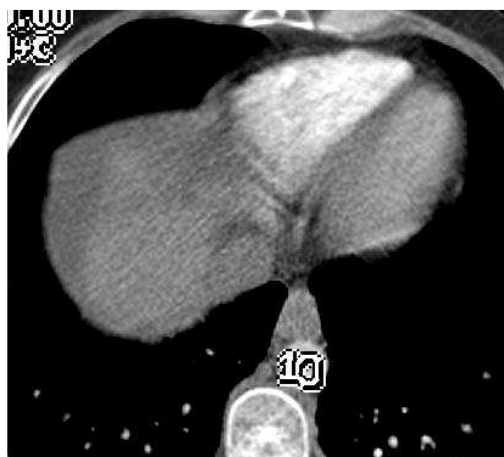


Figura 1-Bolus tracking-Esempio di acquisizione post contrastografica basato sulla tecnica del “Bolus Tracking” o picco di enhancement aortico. In tutti gli esami TC, il valore soglia di enhancement aortico è stato fissato a 150HU.

Analisi delle immagini

L’analisi di risultati TC è stata finalizzata a:

- a) valutare la sensibilità e l’accuratezza della metodica nell’identificazione di noduli epatici (analisi lesione per lesione)
- b) valutare la specificità della TC multidetettore nell’identificazione di HCC (analisi paziente per paziente). Al fine di formulare la diagnosi di HCC, sono stati presi in considerazione le dimensioni ed il comportamento post-contrastografico dei noduli evidenziati alla TC, in base ai criteri diagnostici riportati nelle Linee Guida EASL [23] (Figure 2-5).

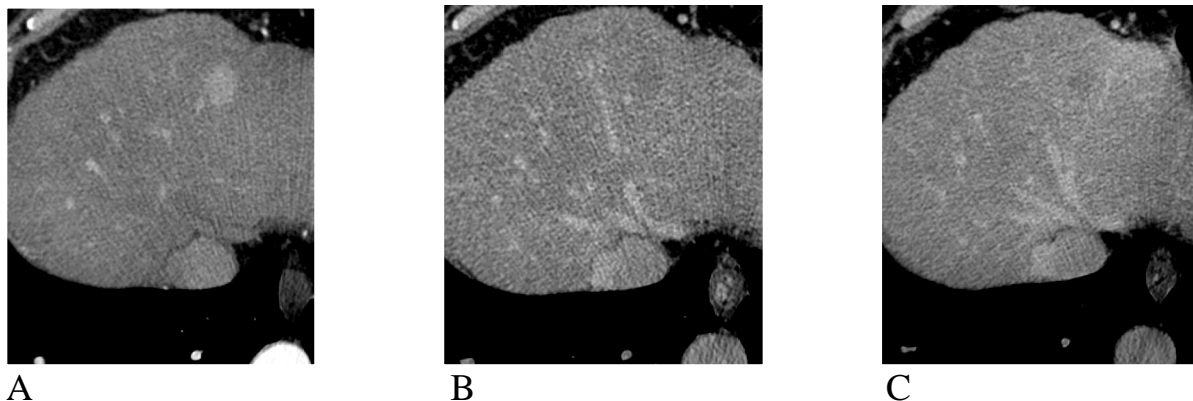


Figura 2-Studio dinamico TC-HCC- Nelle acquisizioni post contrastografiche (arteriosa-A, venosa-B, tardiva-C) è possibile osservare il tipico enhancement dell'HCC, caratterizzato da wash-in in fase arteriosa e marcato wash-out nelle successive fasi di acquisizione.

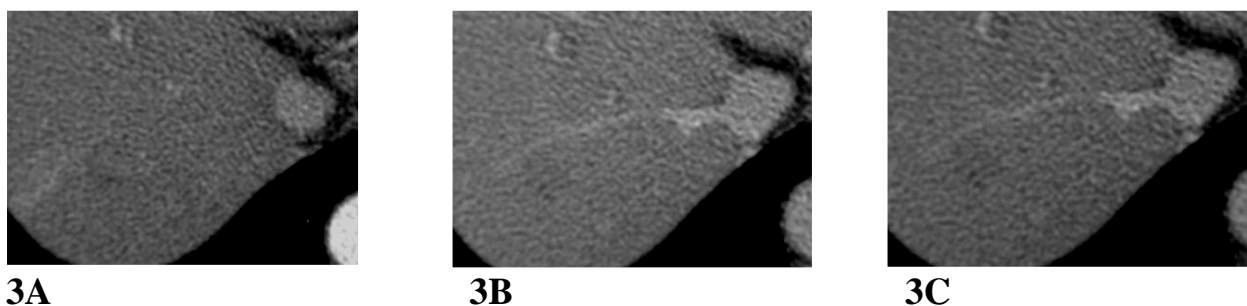


Figura 3-Studio dinamico TC- Displasia. Nelle acquisizioni post contrastografiche (arteriosa-A, venosa-B, tardiva-C) è possibile osservare l'assenza di enhancement della nodularità a carico del VII segmento. Tale comportamento, indipendentemente dalle dimensioni della lesione, è tipico delle nodularità displasiche.

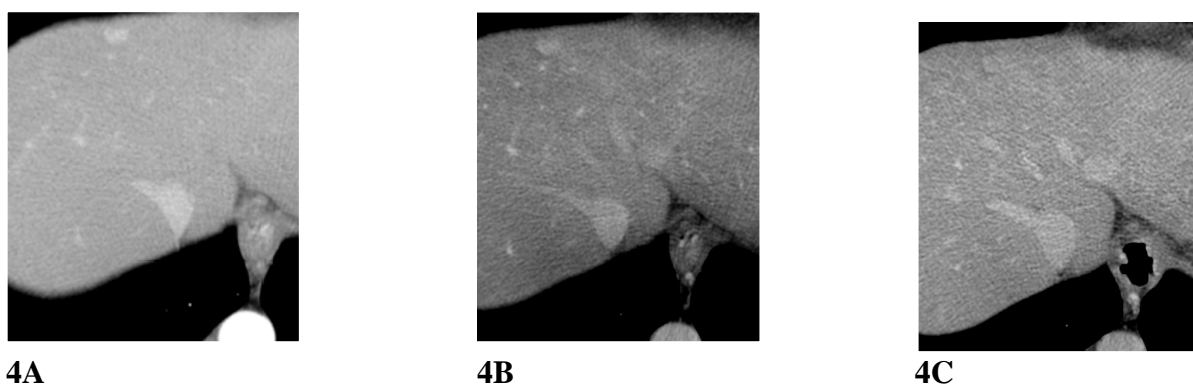


Figura 4-Studio dinamico TC- Displasia. Nelle acquisizioni post contrastografiche (arteriosa-A, venosa-B, tardiva-C) è possibile osservare il persistente enhancement della nodularità a carico del IV segmento. Anche tale comportamento, indipendentemente dalle

dimensioni della lesione, può essere tipico delle nodularità displasiche.



5A



5B

Figura 5-Studio dinamico TC- Nodulo "indeterminato". In fase arteriosa è possibile osservare una millimetrica nodularità ipervascolare (A), completamente isodensa nella fase tardiva (B). Tale comportamento non risulta tipico per né per nodularità displasica né per lesione discariocinetica. Alla TC non fu posta sicura diagnosi di natura.

Standard of reference

In ogni caso, i fegati espiantati sono stati sottoposti ad analisi istologica. Per ciascun parenchima è stata effettuata sia una valutazione globale, alla ricerca di nodularità non evidenziate all'imaging, sia mirata all'analisi dei noduli segnalati alla TC.

Analisi statistica

Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP), valore predittivo negativo (VPN) e accuratezza della metodica sono stati calcolati considerando i dati ottenuti dall'analisi istologica. La concordanza tra dati ottenuti dalla valutazione TC e dall'istologia è stata valutata sia in un'analisi mirata nodulo per nodulo sia nell'analisi paziente per paziente.

Retrospectivamente, sono state valutate la sensibilità ed il VPP della TC nell'individuazione dei noduli in base alle dimensioni. Le dimensioni di riferimento sono state quelle riscontrate all'analisi istologica, in base alle quali, le focalità sono state così raggruppate:

-nodularità di piccole dimensioni: diametro massimo $<1\text{cm}$;

-nodularità di dimensioni intermedie: diametro massimo tra 1 e 2cm;

-noduli di grandi dimensioni: diametro massimo $>2\text{cm}$.

I noduli evidenziati all'esame TC sono stati raggruppati nelle stesse categorie.

RISULTATI

L'analisi istologica ha evidenziato la presenza di 89 carcinomi epatocellulari in 55 pazienti (dimensioni medie: $20.6 \pm 12\text{mm}$, range 6-55mm) e di 37 noduli displasici in 22 pazienti (dimensioni medie $12.7 \pm 6.8\text{mm}$, range 4-30mm). In 104 pazienti non sono state osservate nodularità epatiche.

All'analisi istologica 19 noduli avevano dimensione massima $<1\text{cm}$, 74 dimensione massima tra 1 e 2cm e 33 dimensione massima $> 2\text{cm}$.

Confronto TC- Istologia

-Analisi lesione per lesione: detezione

L'esame TC è stato in grado di identificare 111/126 noduli (88,1%); la mancata detezione di un nodulo è risultata significativamente più frequente nelle lesioni di piccole dimensioni (diametro medio $11,1 \pm 6,6\text{mm}$ nelle lesioni non riscontrate rispetto a $19,5 \pm 11,6\text{mm}$ nelle lesioni identificate, $P=0,007$)(Tabella 7).

Trentasei noduli (22,2%) evidenziati alla TC non hanno trovato riscontro anatomico-patologico: di questi, 7 (19,4%) erano stati classificati come HCC, 19 (52,8%) come noduli displasici, mentre in 10 casi (27,8%) la TC non aveva posto diagnosi di natura.

Tali noduli presentavano prevalentemente diametro inferiore a 2cm ($P=0,002$) (Tabella 8).

-Analisi lesione per lesione: caratterizzazione

L'esame TC è stato in grado di identificare 84/89 noduli di HCC (sensibilità: 94.4%); di questi, 73 (86,9%) sono stati correttamente diagnosticati come HCC, mentre è stata posta diagnosi di nodulo displasico in 7 (8,3%) casi e di fistola artero-venosa in un paziente (1,2%);

i rimanenti 3 (3,6%) noduli sono stati classificati come indeterminati.

Dei 27/37 (73%) noduli displasici identificati all'esame TC, 14 (51,9%) sono stati correttamente diagnosticati come displasie, mentre in 9 (33,3%) casi è stata posta diagnosi di HCC ed i rimanenti 4 (14,8%) sono stati considerati come non ulteriormente caratterizzabili (Tabella 9).

-Analisi paziente per paziente

Sensibilità, specificità, valori predittivi positivo e negativo dell'esame TC nel porre diagnosi di HCC o displasia sono riportati in tabella 10.

La corretta diagnosi non è risultata statisticamente correlata al diametro delle lesioni né al tempo intercorso tra l'esame TC ed il trapianto di fegato.

DISCUSSIONE

La creazione di un database rappresenta oramai uno strumento indispensabile per la ricerca scientifica, costituendo la base della organizzazione, gestione e elaborazione di enormi quantità di dati acquisiti per singolo paziente all'interno di una popolazione di studio.

In letteratura esistono studi condotti utilizzando diversi tipi di database. In particolare, per quanto riguarda i pazienti cirrotici candidati a trapianto di fegato, esistono sostanzialmente due tipi di database: i nazionali e i database di stampo Radio-Anatomopatologico formulati per studi specifici.

I database nazionali come, ad esempio, quello creato dalla SRTR (Scientific Registri of Transplant Recipients) costituiscono una sorta di registro nazionale in cui vengono inseriti i dati dei pazienti trapiantati in un determinato territorio.

Tali database sono aggiornati ogni 6 mesi (gennaio e luglio) e registrano i dati clinico-laboratoristico-strumentale dei pazienti, non solo relativi al periodo pre-trapianto ma anche al periodo post-trapianto: grazie a tali registri, è stato possibile ottenere valutazioni generali (ad esempio relative alla sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia, fattori prognostici positivi e negativi, etc) dei pazienti sottoposti a TOF [84-85].

Numerosi sono invece i database di stampo Radio-Anatomopatologico riportati in letteratura: tali database, più o meno complessi, sono generalmente formulati per valutare il ruolo dell'Imaging in pazienti con epatocarcinoma candidati a trapianto ortotopico di fegato [74-86].

Il modello in base al quale un database può essere organizzato è estremamente variabile.

Nel nostro caso, il database è stato progettato ai fini di rendere agevole la valutazione

dell'attendibilità della TC multidetettore nella diagnosi di HCC: a tal fine sono stati inseriti dati anagrafici, radiologici ed anatomopatologici, in base ad un modello pre-costituito che prevede, per ogni nodularità evidenziata alla TC, la correlazione con l'analisi istologica definitiva.

Tale organizzazione ha permesso di ottenere non solo una valutazione nodulo per nodulo (finalizzata a determinare l'accuratezza della TC nella detezione di nodularità intraparenchimali), ma anche un'analisi della specificità della TC nella diagnosi di HCC e displasia.

Allo stato dell'arte, la TC multidetettore rappresenta la metodica di riferimento nell'identificazione di epatocarcinoma in pazienti cirrotici [74-75].

In alcuni studi condotti in precedenza, mirati a valutare l'accuratezza della TC rispetto ai risultati dell'analisi istologica dopo espianto, la sensibilità della metodica nella detezione delle lesioni è risultata variabile tra il 37% e l'82% [76-74-77-26].

I dati ottenuti nel nostro studio sono risultati superiori ai dati riportati in letteratura: nella detezione delle nodularità, infatti, il nostro studio ha riportato una sensibilità globale dell'88%.

La sensibilità inferiore riportata in studi precedenti può essere riferibile all'acquisizione di immagini a spessore di strato maggiore (5-10mm), rispetto a quanto è stato effettuato nel nostro studio, in cui è stato applicato un protocollo TC che prevedeva acquisizioni a strato sottile (variabile tra 0,6mm e 2,5mm a seconda della fase post-contrastografica).

Come riportato in letteratura, comunque, anche nel nostro studio, pur applicando spessori di strato submillimetrici, la detezione di lesioni con diametro massimo subcentimetrico ha mostrato una bassa sensibilità (68,4%). Al contrario, la metodica si è dimostrata altamente sensibile nella detezione di nodularità di dimensioni sovracentimetriche, riportando una

sensibilità nell'individuazione di lesioni con diametro massimo tra 1 e 2cm e maggiore di 2 cm di 89,2% e 97% rispettivamente.

Riguardo al dato dimensionale, nel nostro studio si è inoltre osservato come la metodica abbia fornito un'alta percentuale di falsi positivi, tutti con dimensioni inferiori a 2cm.

Tale sovrastima, per un totale di 36 noduli evidenziati alla TC (22,2%), per i quali non si è rilevato un corrispettivo anatomo-patologico, risulta addirittura maggiore rispetto a quella riportata in studi analoghi 8% [79], 12%[80]. L'alta percentuale della sovrastima ottenuta può essere riferita all'elevata risoluzione spaziale e temporale dell'apparecchio da noi utilizzato (64 strati di detettori vs 16 stati), che ha comportato un'alterazione della sensibilità della metodica, probabilmente riferibile alla marcata disomogeneità dei parenchimi cirrotici. Porzioni di parenchima con alta disomogeneità, maggiormente distinte rispetto alla disomogeneità di fondo, sono state infatti erroneamente classificate come nodularità. Tale dato, ben si correla con il fatto che le nodularità in sovrastima presentassero tutte alla TC, dimensioni inferiori a 2cm.

La seconda parte del nostro studio è stata mirata a valutare la specificità della TC nella diagnosi differenziale tra HCC e nodularità displasiche.

L'esame TC è stato in grado di identificare 84/89 noduli di HCC, riportando una sensibilità del 94,4%. Nell'ambito degli 84 noduli evidenziati, la metodica ha posto corretta diagnosi di HCC in 73 noduli (86,9%), mentre ha posto diagnosi di nodulo displasico in 7 casi (8,3%), di fistola artero-venosa in 1 caso (1,2%). I rimanenti 3 noduli (3,6%) sono stati classificati come indeterminati.

La TC ha inoltre evidenziato 27/37 noduli displasici, riportando una sensibilità del 73%.

Nell'ambito dei 27 noduli evidenziati, la TC ha posto corretta diagnosi di displasia in 14 noduli (51,9%), mentre ha posto diagnosi di HCC in 9 noduli (33,3%). I rimanenti 4 noduli

(14,8%) sono stati considerati come non ulteriormente caratterizzabili.

Nell'analisi paziente per paziente, infine, la metodica ha mostrato un'alta sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo nella diagnosi di HCC (94,5%,93%,86,7% e 97,2%). Nella diagnosi di displasia, invece, alti valori sono stati ottenuti riguardo alla specificità e al valore predittivo negativo (in entrambi i casi 91,8%) mentre la sensibilità e il valore predittivo positivo sono risultati considerevolmente inferiori rispetto a quelli ottenuti per l'HCC (45,4% entrambi).

Nell'analisi condotta paziente per paziente, la corretta diagnosi non è risultata statisticamente correlata al diametro delle lesioni né al tempo intercorso tra l'esame TC ed il trapianto di fegato.

I dati da noi ottenuti sia nella caratterizzazione lesione per lesione sia nella analisi paziente per paziente risultano sostanzialmente superiori a quelli riportati in letteratura [81,83], in cui la sensibilità diagnostica per gli HCC e per le nodularità displasiche variava tra il 54 % ed il 75% e tra il 2% ed il 40%.

I migliori risultati da noi ottenuti sia nella diagnosi di carcinoma sia di forme pre-neoplastiche possono essere spiegati alla luce di diversi fattori.

In primo luogo il nostro studio è stato effettuato con apparecchio multidetettore, consentendo una ottimizzazione spaziale delle immagini ottenute.

In secondo luogo, l'utilizzo della tecnica del picco di enhancement aortico ha permesso l'ottimizzazione dei tempi di acquisizione delle successive fasi post contrastografiche in base al tempo di circolo del paziente. Infine, tutti gli studi sono stati condotti con tecnica quadrifasica, introducendo la fase arteriosa precoce.

Sebbene il nostro studio non sia stato finalizzato alla valutazione del comportamento post contrastografico delle lesioni in esame fase per fase, l'introduzione della fase arteriosa

precoce ha permesso la visualizzazione di lesioni con precocissimo enhancement, talvolta solo scarsamente apprezzabile nella classica fase arteriosa acquisita a 33 secondi [86].

Tale fattore ha contribuito ad identificare con accuratezza le lesioni neoplastiche (86,9%), caratterizzate dal precoce wash-in, indipendentemente dal diametro delle lesioni. La modesta percentuale di falsi negativi (11/84 noduli-13%), può essere compresa alla luce della scarsa possibilità della TC di individuare chiaramente foci di iniziale neoplasia nell'ambito di noduli displasici di alto grado o le forme di "early HCC", in cui la capillarizzazione sinusoidale, responsabile dell'enhancement arterioso, non è ancora franca [87]. Per quanto riguarda i risultati ottenuti nella valutazione delle forme pre-neoplastiche, essi si allineano con quelli riportati in letteratura [11][86][82].

Numerosi studi hanno dimostrato che la detezione e caratterizzazione alla TC di noduli displasici sia più controversa rispetto alle forme neoplastiche

Tali noduli, infatti, oltre ad avere generalmente dimensioni inferiori rispetto alle forme tumorali, possono mostrare un comportamento post-contrastografico quanto mai variabile, risultando iper-iso o ipo vascolarizzati nelle diverse fasi post contrastografiche. Nel nostro studio, solo la metà delle nodularità displasiche evidenziate è stata correttamente caratterizzata.

La ipervascularità di alcuni di tali noduli ha invece fuorviato, portando a formulare diagnosi di HCC in 9/27 lesioni evidenziate: tale reperto può essere spiegato alla luce degli studi anatomo-patologici condotti da Matsui et al [82], che mostrano come nell'ambito della displasia, sia presente una vascolarizzazione di tipo arterioso più abbondante rispetto al circostante parenchima cirrotico. Inoltre, taluni noduli displasici, sebbene non ipervasculari in fase arteriosa, mostrano un marcato wash-out in fase porto-venosa e tardiva, mimando le forme "early" di HCC:

La diagnosi differenziale tra displasia ed HCC può quindi essere particolarmente complessa e spesso l'enhancement lesionale può rivelarsi non solo poco attendibile, ma fuorviante per una corretta diagnosi differenziale, perlopiù nel caso di lesioni di piccole dimensioni.

In conclusione, comunque, in base ai dati ottenuti dal nostro studio possiamo affermare che la TC si conferma una metodica altamente sensibile nella detezione di lesioni in parenchimi cirrotici, la cui accuratezza strettamente dipende dalle dimensioni dei noduli.

L'eventuale sovrastima della TC può essere riferita all'alta risoluzione spaziale della tecnica: la possibilità di individuare millimetriche aree di parenchima infatti, pur correlandosi da un lato con la possibilità di caratterizzare anche lesioni di piccole dimensioni, dall'altro può facilitare la errata diagnosi di lesioni non presenti.

Nella diagnosi differenziale tra lesioni displasiche e lesioni tumorali, la TC si è dimostrata una metodica accurata., indipendentemente dalle dimensioni delle lesioni in esame. Tale risultato ben correla con la possibilità della TC di visualizzare correttamente il comportamento post contrastografico delle nodularità nelle successive fasi di acquisizione. Nel caso di displasia, l'alta variabilità di enhancement dei noduli, può essere considerato come il fattore principale di errata diagnosi di natura.

Ai fini della organizzazione del nostro studio, la formulazione del database si è rivelata indispensabile, permettendo la gestione agevole dei dati raccolti e consentendo un'accurata valutazione dei differenti parametri inseriti.

Il modello così articolato, implementato dalla registrazione di dati clinici e bioumorali, può costituire la base per futuri studi, mirati alla valutazione dei pazienti nel periodo post-intervento. Di particolare interesse sarà infatti analizzare fattori prognostici positivi e negativi, tassi di sopravvivenza e di mortalità dei pazienti trapiantati, contribuendo a migliorare l'approccio terapeutico ed il management dei pazienti trapiantati.

Tabella 1: Sintesi di vantaggi e svantaggi delle diverse classificazioni

Score	Semplicità	Accuratezza prognostica	Validazione prospettica	Confronto prospettico con altri score	Valutazione funzione epatica
Okuda	+++	Bassa	SI	SI	SI
TNM	+	Bassa	SI	SI	NO
CLIP	+++	Alta	SI	SI	SI
BCLC	++	Alta	NO	NO	SI

Tabella 2: Classificazione Child-Pugh

Punteggio	Bilirubina (mg %)	Attività protrombinica	Albumina (g %)	Ascite	Encefalopatia (grado)	Stadio (punte ggio)
1	< 2	> 70%	> 3.5	Assente	0	A(5-6)
2	2/3	40-70%	2.8-3.5	Trattabile	1-2	B(7-9)
3	> 3	< 40%	< 2.8	Non trattabile	3-4	C(\geq 9)

Tabella 3: Stadiazione BLCL

Stadio	Caratteristiche del tumore	Parametri epatici
Stadio A(EC iniziale)	Carcinoma in situ	
A 1 PST 0	Nodulo unico	Assenza di ipertensione portale, livelli ematici di bilirubina nella norma
A 2 PST 0	Nodulo unico	Ipertensione portale, livelli ematici di bilirubina nella norma
A 3 PST 0	Nodulo unico	Ipertensione portale, livelli ematici di bilirubina alterati
A 4 PST 0	3 noduli, minori di 3 cm	Child-Pugh A-B
B (EC intermedio) PST 0	Multinodulare estesi	Child-Pugh A-B
C (EC avanzato) PST 1-2	Invasione vascolare ed estensione extraepatica o N1/M1	Child-Pugh A-B
D (EC terminale) PST 3-4	Altro	Child-Pugh C

PST: performance Status Test

Tabella 4: Dati clinici – Analisi epidemiologica

		N° Pazienti (%)
Età (anni)	media \pm ds	55,4 \pm 6,3
	Range	35-70
Sesso	Maschi	126 (74,5)
	Femmine	43(25,4)
Causa di cirrosi	HCV	8(39,6)
	HBV	8 (4,7)
	HBV-HDV	18(10,6)
	HBV-HCV	3(1,7)
	HBV-HCV-HDV	1(0,6)
	Esotossica (alcolica)	20(11,8)
	Virale e esotossica	14(8,3)
Intervallo TC-OLT (mesi)	Altro	12(7,1)
	media \pm ds	2,7 \pm 1,6
	Range	0-4

Tabella 5: Integrazione dati Radiologici e Anatomopatologici nella valutazione nodularità su fegati espantati

		Imaging			Anatomia Patologica		
Anagrafica paziente	Nodularità	Sede	Diametro	Diagnosi	Sede	Diametro	Diagnosi

Tabella 6: Fasi Post- contrastografiche

Fasi post-contrastografiche				
	Arteriosa precoce	Arteriosa	Venosa	Tardiva
<i>Ritardo di acquisizione</i>	+5sec dopo tempo di picco	+ 15sec	+80sec	+100 sec
<i>Spessore di strato</i>	0,6mm	2,5mm	1,25mm	2,5mm
<i>Intervallo di ricostruzione</i>	0,6mm	1,25mm	0,6mm	2,5mm
<i>Velocità rotazione tubo</i>	0,6sec (High speed)	0,6sec (High speed)	0,6sec (High speed)	0,6sec (High speed)
<i>Pitch</i>	0,9	0,9	0,9	0,9

Tabella 7: detezione dei noduli all'esame TC in base alle dimensioni

Dimensioni nodulo	Sensibilità
<1cm	13/19 (68,4%)
1-2cm	66/74 (89,2%)
>2cm	32/33 (97%)

Tabella 8: sovrastima della TC correlata alle dimensioni dei noduli

Dimensioni nodulo	Numero di noduli
<1cm	6/25 (24%)
1-2cm	29/103 (28,1%)
>2cm	1/34 (2,9%)

Tabella 9: Caratterizzazione lesione per lesione-Correlazione

TC-Anatomia Patologica

<i>Anatomia Patologica</i>	HCC	Nodulo displasico
HCC	73/89 (86,9%)	9/37 (33,3%)
Displasia	7/89 (8,3%)	14/37 (31,9%)
Indeterminato	4/89 (4,8%)	4/37 (14,8%)

Tabella 10: accuratezza diagnostica dell'esame TC all'analisi paziente-per-paziente

	HCC	Nodulo displasico
Sensibilità	52/55 (94,5%)	10/22 (45,4%)
Specificità	106/114 (93%)	135/147 (91,8%)
Valore predittivo positivo	52/60 (86,7%)	10/22 (45,4%)
Valore predittivo negativo	106/109 (97,2%)	135/147 (91,8%)

BIBLIOGRAFIA

- 1) Llovet JM, Bruix J (2003) Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37(2):429-442
- 2) Bruix J, Scherman M, et al (2001) Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European association for the study of the liver. *J Hepatol* 35(3):421
- 3) Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, et al (1998) Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 29:944-952
- 4) International Agency for Research on Cancer: Hepatitis Viruses. In IARC-Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 59. Lyon (1994)
- 5) Summers J, Smolec JM, Snyder R (1978) A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks. *Proc Natl Acad Sci USA* 75:4533-4537
- 6) Kew MC (1998) Hepatitis viruses and hepatocellular carcinoma. *Res Virol* 149:257-262
- 7) Chen PJ, Chen DS, Lai MY et al (1989) Clonal origin of recurrent hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology* 96 (2 Pt 1):527-529
- 8) Lugassy C, Bernuau J, Thiers V et al (1987) Sequences of hepatitis B virus DNA in the serum and liver of patients with acute benign and fulminant hepatitis. *J Infect Dis* 155:64-71
- 9) Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ et al (1993) The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state *Proc. Biol. Sci.* 253 197–201
- 10) Ganem D, Prince AM (2004) Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *New Engl. J. Med.* 11:1118–1129

- 11) Yano M, Kumada H, Kage M et al (1996) The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 23:1334-1340.
- 13) Yamaguchi R, Yano H, Iemura A et al (1998) Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 28:68–77.
- 14) Choi B (2004). The current status of imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Transp* 110:S20–S25.
- 15) International Working Party (1995) Terminology for nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 22:983-993)
- 16) Hytioglou P (2004) Morphological changes of early human hepatocarcinogenesis. *Semin liver Dis* 140: 1422-1465
- 17) Krinsky A, Lee VS, Tbeise ND et al (2002)Transplantation for Hepatocellular Carcinoma and Cirrhosis: Sensitivity of Magnetic Resonance Imaging. *Liver Transp* vol.8, No 12:1156-1164
- 18) Nakamura Y, (1998) Analytical Histopathological diagnosis of small hepatocellular nodules in chronic liver disease. *Histol Histopathol*
- 19) Wang XY.(2006) Glypican-3 expressionin hepatocellular tumors:diagnostic value for preneoplastic lesions and hepatocellular carcinomas.*Hum Pathos*
- 20) Shinmura R., Osamu Matsui RD, (2006) Cirrhotic Nodules: Association between MR Imaging SignalIntensity and IntranodularBlood Supply *Hepatology* ;27:273-278
- 21) Bruix J, Sherman M (2005) Management of hepatocelllar carcinoma. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases.*Hepatology*. Nov;42(5):1208-36.
- 22) Collier J, Sherman M. (1994) Screening for Hepatocellular carcinoma. . *Hepatol* ;20:65-71

23) Sherman M, Peltekian KM, et al (1995). Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population.

Hepatology ;22:432-438

24) Oka H, Tamori A, et al (1994) Prospective study of alphafetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. Hepatology ;19:61-66

25) Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, et al. (1994) Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. J Hepatol;20:65-71

26) Velazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA , et al. (2003) Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. Hepatology;37:520-527

27) Llovet JM, Burroughs A, Bruix J.(2003) Hepatocellular carcinoma. Lancet ;362:1907-1917

28) Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al. (1985) Growth rates of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. Gastroenterology ;89:259-266

29) Bruix J, Sherman M,et al (2005) Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Disease. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology ;42:1208-1236

30) Befeler AS, Di Bisceglie AM,et al (2002) Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. Gastroenterology ;122:1609-1619

31) Valls C, Cos M, Figueras J, et al. (2004) Pretransplantation diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: value of dual-phase helical CT. AJR Am Roentgenol 2004;182(4):1011-7

32) Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, et al. (2005) Improving the prediction of

hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially enhancing liver mass. *Liver Transpl* ;11(3):281-9

33) Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. (2005) Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* ;42(1):27-34

34) Ronzoni A, Scardina R, Artioli D, et al (2007) Role of MDCT in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis Undergoing Orthotopic Liver Transplantation; *AJR*:189

35) Maciel AC, Cerski CT, Moreira RK, et al (2006) Hepatocellular carcinoma in patients undergoing orthotopic liver transplantation: radiological findings with anatomopathological correlation in Brazil. *Arq Gastroenterol* ; 43:24–29

36) Miller WJ, Baron RL, Dodd GD III et al (1996) Federle MP. Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients. *Radiology*;193:645-650

37) Peterson MS, Baron RL, Marsh JW Jr et al (2000) Oliver JH III, Confer SR, Hunt LE. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation. *Radiology* ;217:743-749.

38) Lim JH, Kim CK, Lee WJ, et al (2000) Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers: accuracy of helical CT in transplant patients. *Am J Roentgenol* ;175:693-698.

39) Llovet JM, Bruix J, et al (1999) Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* ;19:329-338

- 40) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al (1996) Liver transplantation for the treatment of smallhepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. N Engl J Med;334:693–9.
- 41) Bigourdan JM, Jaeck D, Meyer N, et al (2003) Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: hepatic resection versus transplantation. Liver Transpl ;9:513–20.).
- 42) Bruix J, Llovet JM. Et al (2002) Prognostic assessment and evaluation of the benefits of treatment. J Clin Gastroenterol ;35 (Suppl.2):S138-S142
- 43) Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L et al.(1995) No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. J Hepatol ;22:522-526
- 44) Bruix J, Llovet JM.et al (2002) Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. Hepatology ;35:519-524
- 45) Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. (1999) Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. Hepatology ;29:62-76
- 46). Llovet JM , Burroughs A , Bruix J .et al (2003) Hepatocellular carcinoma . Lancet .; 362 (9399) : 1907 – 1917 .
- 47) Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. (2000) Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinoma: a retrospective and nationwide survey in Japan. Hepatology ;32:1224-29
- 48) Wayne JD, Lawers GY, Ikai I, et al.(2002) Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. Ann Surg ;235:722-731
- 49) Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al.(2001) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology ;33;1394-403]

- 50) Ohwada S, Kawate S, Hamada K, et al.(2006) Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* ;93:339-346
- 51) Bruix J, Castells A, Bossch J, et al. (1996) Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* ;11:1018-22
- 52) Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C. et al (1994) Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* ;20:65-71
- 53) Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. (1996) Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* ;334:693-699
- 54,) Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al.(2001) Liver transplantation for hepatocellularcarcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* ;33:1394-1403.
- 55) Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, et al.(2006) Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *LiverTranspl* ;12:1761-1769.)
- 56) Otto G, Herber S, Heise M, et al. et al (2006) Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* ;12:1260-1267
- 57) Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, et al. (2006) Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl* ;12:1761-1769.
- 58) Freeman R, Wiesner R, Harper A, et al. (2002) The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* ;8:851-58

- 59) Bismuth H, Majno PE, Adam R. et al (1999) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* ;19:311-322
- 60) Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, et al (2006) Transarterial Chemoembolization as a Bridge to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Evidence-Based Analysis. *Am J Transplant* ; 1178-1201
- 61) Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, et al. (2003) Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* ;228:235
- 62) Bartolozzi C, Lencioni R. et al (1996) Ethanol injection for the treatment of hepatic tumors. *Eur Radiol* ;6:682-696
- 63) Livraghi T, Giorgio A, Marin G et al. (2005) Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* ;197:101-108
- 64) McGahan JP, Dodd GDIII. Et al (2000) Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR Am J Roentgenol* ;176:3-16
- 65) Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. (2002) Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* ;359:1734-39
- 66) Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. (2002) Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* ;35(5):1164-71
- 67) Lewis AL, Taylor RR, Hall B, et al (2006) Pharmacokinetic and Safety Study of Doxorubicin-eluting Beads in a Porcine Model of Hepatic Arterial Embolization. *J Vasc Interv Radiol* ;17:1335-1343

- 68) Varela M, Real MI, Brunet M, et al. (2005) Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads reduces the systemic availability of doxorubicin. A pharmacokinetic assessment. Presented at the American Association for the Study of liver Disease , San Francisco
- 69) Takayasu K, Arii S, Matsuo N, et al. (2000) Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* ; 175(3):699-704.
- 70) Therasse P, Arbuck S, et al. (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* ;92:205-16
- 71) Lammer J. et al (2005) Clinical experience with drug eluting Bead (DC Bead) for chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma. Presented at CIRSE , Nice, France ;*Eur Radiol* ;6:670-696
- 72) Sotiropoulos GC, Malago M, Molmenti EP, et al.(2005) Disease course after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with complete tumor necrosis in liver explants after performance of bridging treatments. *Eur J Med Res* ;10(12):539-542.
- 73) Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al. (2005) A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* ;11(12):1505-1514.
- 74) Mortelé KJ, De Keukeleire K, Praet M, et al (2001) Malignant focal hepatic lesions complicating underlying liver disease: dual-phase contrast-enhanced spiral CT sensitivity and specificity in orthotopic liver transplant patients. *Eur Radiol* ; 11:1631–1638
- 75) Kubota K, Hira N, Nishikawa T, et al.(2001) Evaluation of hepatocellular carcinoma after treatment with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of Lipiodol-CT, power Doppler sonography, and dynamic MRI. *Abdom Imaging* ; 26:184–190

- 76) Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. (2006) Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance and alpha-fetoprotein in diagnosis hepatocellular carcinoma:a systematic review. *Am J Gastroenterol*; 101:513–523
- 77) Miller WJ, Baron RL, Dodd GD III, et al (1994) Federle MP.Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivityand specificity in 200 consecutive transplantpatients. *Radiology* ; 193:645–650
- 78) Maciel AC, Cerski CT, Moreira RK, et al (2006) Hepatocellular carcinoma in patients undergoing orthotopic liver transplantation: radiological findings with anatomopathological correlation in Brazil. *Arq Gastroenterol* ; 43:24–29
- 79) Brancatelli G, Baron RL, Peterson MS, et al (2003) Helical CT screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: frequency and causes of false-positive interpretation. *AJR*; 180:1007–1014
- 80) Valls C, Cos M, Figueras J, et al. (2004) Pretransplantation diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: value of dualphase helical CT. *AJR* 2004; 182:1011–1017
- 81) Zacherl J, Pokieser P, Wrba F et al. (2002) Accuracy of Multiphasic Helical Computed Tomography and Intraoperative Sonography in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation for Hepatoma: What is the Truth? 314:567-589
- 82) Lim J, Cho J, Kim E, et al. (2000) Dysplastic nodules in liver cirrhosis: evaluation of hemodynamics with CT during arterial portography and CT hepatic arteriography. *Radiology* 214:869–874
- 83) Rode A, Bancel B, Douek P, et al. (2001) Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathological examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 25:327–336

- 84)Toso C, Asthana S (2009). Reassessing Selection Criteria Prior to liver transplantation for Hepatocellular Carcinoma utilizing the scientific Registri of Transplant Recipients Database. *Hepatology* 24:567-599
- 85)Yao FY, Xiao L et al (2007) Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-Expander Criteria based on preoperative imaging. *American Journal of transplantation*; *American Journal of Transplantation*; 7 :2587-2596
- 86) Cerski CT, Moreira RK et al (2006) Hepatocellular carcinoma in patients undergoing orthotopic liver transplantation: radiological findings with anatomopathological correlation in Brazil. *Arq Gastroenterol* 43:24–29
- 87) Shinmura R, Matsui O, Kadoya M et al (2008) Detection of hypervascular malignant foci inborderline lesions of hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic multi-detector row CT, dynamic MR imaging and superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging) *Eur Radiol* 18: 1918–1924)

